Bestimmung des Kaliumbestandes mit dem Ganzkörperzähler zur Kontrolle der Wirkung des CYPROHEPTADIN auf Gewicht und Zellmasse von Knaben

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Karl Ernst Schmitt

Saarbrücken

1973

Aus der Kinderklinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. J. B. Mayer

Bestimmung des Kaliumbestandes mit dem Ganzkörperzähler zur Kontrolle der Wirkung des CYPROHEPTADIN auf Gewicht und Zellmasse von Knaben

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von

Karl Ernst Schmitt
geb. am 14. 3. 1943 in Homburg

Dekan: Prof. Dr. G. Jutzler

Referent: Prof. Dr. W. Burmeister

Tag der mündl. Prüfung: 20.12.1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

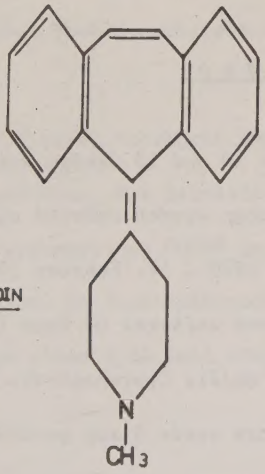
		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Probanden	2
III.	Meßtechnik	3
IV.	Ergebnisse	8
	A. Übersicht	8
	B. Meßdaten	10
	C. Berechnungen und Graphiken	15
V.	Diskussion	22
VI.	Zusammenfassung	26
VII.	Literaturverzeichnis	27

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0069

I. Einleitung

CYPROHEPTADIN (NURAN ^{R}) ist ursprünglich als Histamin - Serotonin - Antagonist klinisch erfolgreich angewandt worden. Ein gewichtssteigernder Nebeneffekt wurde bei der Behandlung von Asthmatikern zufällig festgestellt (2, 12). In der Folgezeit wurden positive Ergebnisse bei untergewichtigen Erwachsenen (18) und Kindern berichtet. Dabei war nicht zu erkennen, ob die Gewichtszunahme auf vermehrte Fettspeicherung oder auf einen Eiweißaufbau zurückging.



CYPROHEPTADIN

Abb. 1 CYPROHEPTADIN 1 - Methyl - 4(5 - dibenzo - (a, e) - cycloheptadintrienyliden - piperidinhydrochloridmonohydrat.

Als anabol wirksame Substanzen bezeichnet man Verbindungen, die die Stoffwechselsituation im Sinne eines Aufbaus verändern. Dabei beschränkt man sich ausschließlich auf die Betrachtung des Eiweißstoffwechsels.

Ziel dieser Arbeit war, die Wirkung des Cyproheptadin auf die Körperzellmasse, die Fettmasse und den extrazellulären Flüssigkeitsraum zu kontrollieren. Dazu wurde der natürliche ^{40}Kalium-Gehalt mit einem Ganzkörperaktivitätszähler gemessen.

II. Probanden

24 Kinder zwischen 10 und 15 Jahren wurden in die Untersuchung einbezogen. 12 Knaben wurden während eines Zeitraumes von 30 Tagen (19. Januar 1970 - 17. Februar 1970) mit 4 mg/die Cyproheptadin und während weiterer 64 Tage (18. Februar 1970 - 22. April 1970) mit 8 mg/die Cyproheptadin behandelt.
Als Darreichungsform wurde Sirup gewählt.
Für alle an der Untersuchung beteiligten Kinder lag eine schriftliche Erlaubnis der Eltern vor.

Eine Doppelblindstudie mit Placebo war aus organisatorischen Gründen nicht möglich.

III. Meßtechnik

Die Untersuchungen wurden mit dem Ganzkörperaktivitätszähler der Radioisotopenklinik des 2. General Hospital Landstuhl (Pfalz) der Amerikanischen Armee durchgeführt. Das Gerät wurde von ANDERSON, HAYES und HIEBERT (1) entwickelt. Der Detektor ist als halbzylindrischer Tank ausgebildet und waagrecht aufgestellt.

Die Probanden werden auf einem fahrbaren Bett in die Höhlung des Halbzylinders eingefahren. Als Szintillator dienen 280 l einer Lösung von p - Terphenyl und POPOP (p - Bis (2 - (5 - phenyloxazolyl)) - benzen) in Triäthylbenzol. Die Abschirmung der Meßzelle wird durch einen 3,25 Zoll starken Blei-Stahlmantel erreicht.

Mit Hilfe eines humän counters ist das Aufsuchen inkorporierter radioaktiver Substanzen möglich, wenn bei ihrem Zerfall eine

ausreichende Emission von Gammastrahlen erfolgt. Für den normalen menschlichen Organismus kommen als natürliche Gammastrahler nur das ^{137}Cs und das ^{40}K in Frage. ^{137}Cs ist ein Spaltprodukt und geht auf den "fallout" nach den atomaren Testexplosionen in der Atmosphäre zurück. Das ^{40}K dagegen ist im natürlichen Kalium als konstanter Anteil von 0,0119 % als natürliches radioaktives Isotop enthalten (T 1/2 = 1,27 x 10^9 a).

Die aus dem menschlichen Körper austretenden Gammastrahlen geben ihre Energie durch Photoeffekt, bei flüssigem Szintillator jedoch überwiegend durch Compton-Effekt an die Elektronen des Szintillators ab. Die von ihnen ausgehenden Lichtquanten rufen einen Elektronenfluß in 6 Photovervielfachern von 16 Zoll Durchmesser hervor. Diese Impulse werden um den Faktor 10^6 verstärkt und analysiert. Die Gammaspektren sind für das jeweilige Isotop charakteristisch. Die Impulshöhe ist von der Energie der Gammaquanten abhängig. Dadurch ist die isolierte Erfassung eines Gammastrahlers in einem Isotopengemisch durch Diskriminatorenmöglich.

Das Maximum des Gammaspektrums von ^{40}Kalium liegt bei 1,48 MeV.

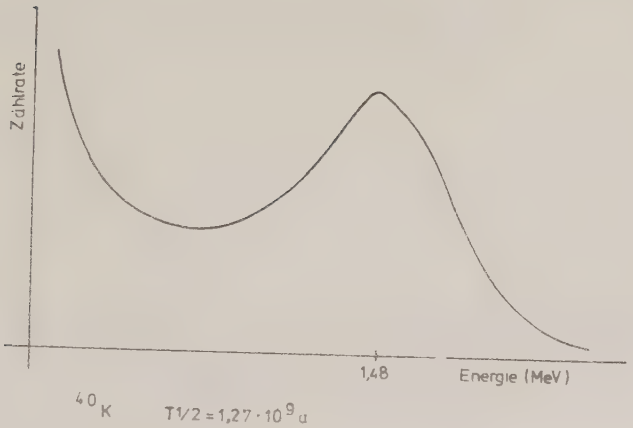


Abb. 2: Gammaspektrum von ^{40}Kalium, aufgezeichnet mit flüssigem Szintillator.

Der Messung muß eine entsprechende Kalibrierung vorausgehen. Dazu werden Kunststoffbehälter verschiedenen Durchmessers mit bekannten Gehalt an KCl verwandt. Bei der hohen Empfindlichkeit wurde eine Meßdauer von 2 x 100 sec. als ausreichend

befunden. Vor und nach einer Meßperiode von 2 x 100 sec. wurde mit 1 x 100 sec. der Nulleffekt des leeren Meßraums bestimmt. Eine Kalibrierung nahmen wir vor Beginn der Messung, nach jedem 12. Probanden und zu Ende der Messungen vor. Die Messungen wurden jeweils an drei aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt, so daß von jedem Kind insgesamt 6 Meßdaten je Termin zur Verfügung standen.

Messungen:

Messung	Ergebnisse	Datum	
A	Tabelle 1	19./20./21. Januar 1970	Vor Beginn des Versuchs
B	Tabelle 2	18./19./20. Februar 1970	nach 30-tägiger Einnahme von 4 mg/die
C	Tabelle 3	23./24./25. März 1970	nach 30-tägiger Einnahme von 8 mg/die
D	Tabelle 4	22./23./24. April 1970	nach 64-tägiger Einnahme von 8 mg/die
E	Tabelle 5	29./30.Juni 1.Juli 1970	60 Tage nach Absetzen des Cyproheptadin

Die Impulsraten (PNT/CTS 100), Nulleffekt (WBC/BKD 100) und Standard (K 40-STD/N. ets) wurden zusammen mit der Körperhöhe

(PNT/HT) und Gewicht (PNT/WT) auf einem Formblatt protokolliert und mit Hilfe eines Tischrechners (Olivetti programma, Programm: Dr. rer. nat. KUNKEL, Boris-Rajewski-Institut der Biophysik der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar) die Gesamtmenge an Kalium in g und die Kaliummenge in g/kg Körpergewicht errechnet.

Da mehr als 95 % des Kaliums in der intrazellulären Flüssigkeit enthalten sind, ist es sinnvoll, das Wachstum der Körperzellmasse aus dem Kaliumanstieg zu errechnen (4, 14).
Die Körperzellmasse CM wurde nach BURMEISTER (3) errechnet:

(I) $CM = 0{,}0108\ K\ (mval)$

Fettmasse: (BURMEISTER) (3)

(II) $F = W - 0{,}012 \times K - 6{,}04 \times SA$

Körperoberfläche SA (DU BOIS und DU BOIS):

(III) $SA = W^{0{,}425} \times H^{0{,}725} \times 71{,}84$

Dimensionen: CM = kg, W = kg, K = mval, H = cm, $SA = m^2$)

Die statistische Überprüfung der Ergebnisse wurde nach der Student- (t) Methode durchgeführt.

IV. Ergebnisse

A. Übersicht

Die Mittelwerte der sechs Meßergebnisse eines Termins sind in den Tabellen 1 - 5 verzeichnet.

Die Veränderungen von Gewicht und Kaliumbestand sind in den Abb. 3 und 4 graphisch dargestellt. Eine Übersicht bringt die Tabelle 6a und b. Eine Übersicht über die Höhenveränderungen bringt Tabelle 7. Tabelle 8 a und b verzeichnet Zellmasse und Fettmasse.

Nach 30-tägiger Behandlung mit 4 mg/die Cyproheptadin nahm die Nurangruppe im Durchschnitt 1,20 kg an Gewicht zu. Der Kaliumbestand fiel indessen um - 0,13 g. Die entsprechenden Werte der Kontrollgruppe: Gewichtszunahme um 0,84 kg und Kaliumzuwachs um 1,40 g.

Nach weiteren 64 Tagen, während derer die doppelte Dosis von 8 mg/die gegeben wurde, betrug die Zunahme beim Gewicht der Nurangruppe 1,80 kg, der Kaliumverlust - 0,56 g.

Die Werte der Kontrollgruppe: Gewichtszunahme um 1,8 kg und Kaliumzunahme um 4,4 g.

Die individuelle Gewichtsänderung schwankt zwischen - 0,2 kg

und + 3,9 kg bei der Nurangruppe und zwischen - 1,4 kg und + 3,8 kg bei der Kontrolle. Die entsprechenden individuellen Schwankungen der Kaliumwerte: -6,7 bis +3,0 g bei der Nurangruppe, -2,2 g bis + 11,2 g bei der Kontrolle.

Die Körperhöhe stieg bei der Kontrolle im Mittel um 3,1 cm von 153,4 cm auf 156,5 cm, bei der Nurangruppe nur um 1,5 cm von 152,3 cm auf 153,8 cm.

Die Körperzellmasse der Nurangruppe fiel um - 0,15 kg unter den Ausgangswert, während die der Kontrolle um 1,1 kg zunahm.

Die Fettmasse dagegen stieg bei der Nurangruppe mit 1,77 kg stärker als bei der Kontrolle mit nur 0,33 kg.

60 Tage nach Absetzen des Medikaments wurde gegenüber der vorhergehenden Messung eine Zunahme von 4,87 g beim Kalium der Nurangruppe registriert. Das Körpergewicht sank um 0,27 kg.

Die Kontrollgruppe verzeichnete eine Kaliumzunahme um 4,70 g und eine Gewichtszunahme um 0,10 kg.

B. Meßdaten

Tabelle 1: Meßdaten A vor Einnahme von Cyproheptadin

Cyproheptadingruppe Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g	Kontrollgruppe Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g
19123	14 0/12	47,4	154	84,4	19135	13 5/12	51,6	158	85,7
19124	12 1/12	48,3	164	94,6	19136	14 7/12	47,4	160	76,4
19125	13 9/12	53,5	165	105,7	19137	11 10/12	36,5	146	55,2
19126	11 4/12	34,6	144	57,2	19138	11 1/12	40,4	140	55,0
19127	12 3/12	41,5	164	74,6	19139	12 10/12	44,1	158	81,7
19128	13 8/12	53,5	156	77,0	19140	14 1/12	49,2	162	87,9
19129	12 6/12	36,6	146	61,8	19141	13 7/12	43,1	149	76,3
19130	11 4/12	33,9	149	68,2	19142	11 0/12	50,3	154	79,9
19131	9 10/12	32,7	144	59,5	19143	12 11/12	42,0	154	64,7
19132	13 9/12	35,4	151	66,9	19144	11 3/12	37,8	145	62,3
19133	12 7/12	36,5	144	59,1	19145	13 11/12	46,0	157	83,4
19134	13 11/12	37,7	147	65,4	19146	14 8/12	44,0	158	71,1
Mittelwert	12 7/12	41,0	152,3	72,9		13 1/12	44,36	153,4	73,3
s		7,42	8,19	15,23			4,78	6,88	11,86
s_m		2,14	2,36	4,4			1,40	1,98	3,42

Tabelle 2: Meßdaten B nach Einnahme von 4 mg/die Cyproheptadin während 30 Tagen

Cyproheptadingruppe					Kontrollgruppe				
Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g	Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g
19123	14 1/12	48,6	154	82,7	19135	13 6/12	51,3	160	82,2
19124	12 2/12	50,3	165	91,9	19136	14 8/12	48,0	160	70,2
19125	13 10/12	55,6	165	111,8	19137	11 11/12	37,5	147	59,3
19126	11 5/12	36,5	144	54,7	19138	11 2/12	41,0	141	56,6
19127	12 4/12	43,5	164	73,1	19139	12 11/12	44,5	160	85,4
19128	13 9/12	52,6	156	80,7	19140	14 2/12	51,4	164	94,5
19129	12 7/12	36,7	146	62,3	19141	13 8/12	44,3	150	77,5
19130	11 5/12	33,9	149	62,9	19142	11 1/12	49,0	156	72,8
19131	10 11/12	34,0	144	57,0	19143	13 0/12	43,0	155	69,4
19132	13 10/12	38,1	151	68,7	19144	11 4/12	39,0	146	66,1
19133	12 8/12	37,2	144	63,4	19145	14 0/12	47,2	158	80,4
19134	14 0/12	39,0	147	64,1	19146	14 9/12	46,3	159	72,2
Mittelwert	12 8/12	42,2	152,4	72,8		13 2/12	45,2	154,7	74,7
s		7,7	8,32	16,3			4,52	7,05	10,9
s_m		2,2	2,40	4,7			1,30	2,04	3,14

Tabelle 3: Meßdaten C nach Einnahme von 8 mg/die Cyproheptadin während 30 Tagen

Cyproheptadingruppe					Kontrollgruppe				
Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g	Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g
19123	14 2/12	48,6	154	83,2	19135	13 7/12	51,0	160	82,0
19124	12 3/12	50,5	165	89,9	19136	14 9/12	48,8	161	75,7
19125	13 11/12	56,1	166	109,3	19137	12 0/12	37,5	149	56,2
19126	11 6/12	37,6	144	54,2	19138	11 3/12	40,9	142	53,2
19127	12 5/12	42,5	166	77,8	19139	13 0/12	44,6	161	79,1
19128	13 10/12	56,4	157	79,1	19140	14 3/12	51,3	164	94,7
19129	12 8/12	37,0	146	61,7	19141	13 9/12	45,6	151	82,7
19130	11 6/12	34,2	150	62,5	19142	11 2/12	47,3	158	73,7
19131	11 0/12	34,7	144	55,0	19143	13 1/12	42,2	155	70,9
19132	13 11/12	39,1	151	65,2	19144	11 5/12	37,6	147	65,4
19133	12 9/12	38,7	145	63,0	19145	14 1/12	48,0	159	88,3
19134	14 1/12	39,5	148	71,1	19146	14 10/12	45,5	160	79,0
Mittelwert	12 9/12	42,9	153,0	72,5		13 3/12	45,2	155,6	75,1
s		8,1	8,59	16,1			4,7	6,31	12,21
s_m		2,3	2,48	4,6			1,3	1,82	3,52

Tabelle 4: Meßdaten D nach Einnahme von 8 mg/die Cyproheptadin während 64 Tagen

Cyproheptadingruppe					Kontrollgruppe				
Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g	Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g
19123	14 3/12	49,6	156	87,1	19135	13 8/12	52,3	162	87,5
19124	12 4/12	49,4	167	87,9	19136	14 10/12	49,5	162	78,9
19125	14 0/12	54,1	167	106,4	19137	12 1/12	37,8	148	58,7
19126	11 7/12	37,0	145	56,8	19138	11 4/12	42,7	142	58,8
19127	12 6/12	42,5	166	77,6	19139	13 1/12	47,4	162	89,7
19128	13 11/12	56,4	157	79,0	19140	14 4/12	53,0	166	94,3
19129	12 9/12	37,2	146	60,2	19141	13 10/12	46,7	153	82,3
19130	11 7/12	33,7	150	63,0	19142	11 3/12	48,9	158	77,7
19131	11 1/12	34,4	145	57,2	19143	13 2/12	43,6	156	71,1
19132	14 0/12	38,6	152	68,1	19144	11 6/12	37,4	148	60,3
19133	12 10/12	39,3	145	56,6	19145	14 2/12	49,4	160	94,6
19134	14 2/12	40,3	149	68,2	19146	14 11/12	46,1	161	78,7
Mittelwert	12 10/12	42,8	153,8	72,34		13 4/12	46,2	156,5	77,7
s		7,81	6,86	15,6			5,3	7,19	13,1
s_m		2,20	1,98	4,5			1,5	2,07	3,8

Tabelle 5: Meßdaten E 60 Tage nach Absetzen des Cyproheptadin

Cyproheptadingruppe					Kontrollgruppe				
Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g	Karteinr.	Alter J/M	Gewicht kg	Größe cm	Kalium g
19123	14 5/12	49,0	158	94,5	19135	13 10/12	52,8	164	95,6
19124	12 6/12	52,0	169	103,9	19136	15 0/12	49,5	162	80,6
19125	-	-	-	-	19137	12 3/12	37,0	150	66,7
19126	11 9/12	36,4	147	57,0	19138	11 6/12	43,6	143	57,1
19127	12 8/12	43,2	167	79,0	19139	13 3/12	46,6	164	85,0
19128	14 1/12	56,8	158	84,8	19140	14 6/12	54,2	167	100,0
19129	12 11/12	36,6	148	61,8	19141	14 0/12	47,7	155	99,6
19130	11 9/12	33,7	151	65,1	19142	11 5/12	46,1	158	83,2
19131	11 3/12	33,3	146	60,4	19143	13 4/12	43,2	157	77,9
19132	14 2/12	37,7	153	74,6	19144	11 8/12	37,4	148	61,7
19133	13 0/12	37,5	146	63,3	19145	14 4/12	50,0	161	100,4
19134	14 4/12	39,5	150	70,9	19146	15 1/12	47,0	161	80,2
Mittelwert	13 0/12	41,4	154,0	74,2		13 6/12	46,3	157,5	82,4
s		7,9	8,15	15,0			5,3	7,28	7,9
s_m		2,4	2,45	4,5			1,5	2,10	2,4

C. Berechnungen und Graphiken

Tabelle 6a: Veränderungen von Kalium und Gewicht im Vergleich zur Ausgangsmessung A

	Nurangruppe (n = 12)		Kontrollgruppe (n =12)	
	Gewicht (kg)	Kalium (g)	Gewicht (kg)	Kalium (g)
A	41,00	72,90	44,36	73,30
B	42,20	72,77	45,20	74,70
	+ 1,20	- 0,13	+ 0,84	+ 1,40
C	42,90	72,50	45,18	75,10
	+ 1,90	- 0,40	+ 0,82	+ 1,80
D	42,80	72,34	46,20	77,70
	+ 1,80	- 0,56 *	+ 1,84	+ 4,40 *
	s = 1,19	s = 2,77	s = 1,23	s = 3,03
	s_m = 0,34	s_m = 0,80	s_m = 0,36	s_m = 0,88

* Die Zuwachsraten beim Kalium mit - 0,56 g bzw. + 4,4 g waren signifikant verschieden ($t = 4,19$, $2P < 0,005$)

Tabelle 6b: Veränderungen von Kalium und Gewicht bei der Spätkontrolle E im Vergleich zu den vorhergehenden Messungen. Aus den Tabellen A - D der Nurangruppe wurden nur die Messdaten der 11 Probanden verwertet, die auch an der Spätkontrolle teilnahmen.

	Nurangruppe (n = 11)		Kontrollgruppe (n = 12)	
	Gewicht (kg)	Kalium (g)	Gewicht (kg)	Kalium (g)
A	39,82	69,88	44,36	73,30
B	40,94 + 1,12	69,32 - 0,56	45,20 + 0,84	74,70 + 1,40
C	41,70 + 1,88	69,32 - 0,56	45,18 + 0,82	75,10 + 1,80
D	41,67 + 1,85	69,33 - 0,55	46,20 + 1,84	77,70 + 4,40

Messung E (Spätkontrolle) im Vergleich zu Messung D

D	41,67	69,33	46,20	77,70
E	41,40 - 0,27* s = 0,99 s_m = 0,30	74,20 + 4,87* s = 2,42 s_m = 0,73	46,30 + 0,10* s = 1,12 s_m = 0,32	82,40 + 4,70* s = 2,54 s_m = 0,73

* Kein signifikant unterschiedlicher Zuwachs bei Gewicht und Kalium ($2\,P > 0{,}1$)

Tabelle 7: Das Verhalten der Körperhöhe während und nach der Medikation.

Messung	Nurangruppe (n = 12)	Kontrolle (n = 12)
A	152,3 cm	153,4 cm
B	152,4 + 0,1	154,7 + 1,3
C	153,0 + 0,7	155,6 + 2,2
D	153,8 + 1,5 *	156,5 + 3,1 *
	s 0,783	0,900
	s_m 0,226	0,259

* Der Größenzuwachs ist signifikant verschieden.
($t = 13,49$, $2P < 0,005$)

Tabelle 8a: Körperzellmasse und Fettmasse während der Versuchsperioden (Formeln I, II, III).

		Cyproheptadingruppe n = 12	Kontrolle n = 12
A	K (g)	72,90	73,30
	K (mval)	1863,53	1883,50
	CM (kg)	20,13	20,36
	F (kg)	10,61	13,39
B	K (g)	72,80	74,70
	K (mval)	1861,46	1910,83
	CM (kg)	20,10	20,64
	± kg	- 0,03	+ 0,28
	F (kg)	11,71	13,81
	± kg	+ 1,10	+ 0,42
C	K (g)	72,50	75,10
	K (mval)	1854,55	1921,10
	CM (kg)	20,03	20,75
	± kg	- 0,10	- 0,39
	F (kg)	12,44	13,52
	± kg	+ 1,83	+ 0,13
D	K (g)	72,34	77,70
	K (mval)	1850,40	1987,50
	CM (kg)	19,98	21,46
	± kg	- 0,15	+ 1,1
	F (kg)	12,38	13,72
	± kg	+ 1,77	+ 0,33

Tabelle 8b: Körperzellmasse und Fettmasse während der Versuchsperioden A - D und zur Zeit der Spätkontrolle E Cyproheptadingruppe: In den Spalten A - D wurden nur die Resultate der 11 Probanden berücksichtigt, die auch an der Spätkontrolle teilnahmen.

		Cyproheptadingruppe n = 11	Kontrolle n = 12
A	K (g)	69,88	73,30
	K (mval)	1787,53	1883,50
	CM (kg)	19,41	20,36
	F (kg)	10,46	13,39
B	K (g)	69,32	74,70
	K (mval)	1773,21	1910,83
	CM (kg)	19,15	20,64
	± kg	- 0,26	+ 0,28
	F (kg)	11,69	13,81
	± kg	+ 1,23	+ 0,42
C	K (g)	69,32	75,10
	K (mval)	1773,21	1921,10
	CM (kg)	19,15	20,75
	± kg	- 0,26	+ 0,39
	F (kg)	12,21	13,52
	± kg	+ 1,75	+ 0,13
D	K (g)	69,33	77,70
	K (mval)	1773,46	1987,50
	CM (kg)	19,15	21,46
	± kg	- 0,26	+ 1,10
	F (kg)	12,21	13,72
	± kg	+ 1,75	+ 0,33
E	K (g)	74,20	82,40
	K (mval)	1887,04	2107,80
	CM (kg)	20,40	22,76
	± kg	+ 0,99	+ 2,40
	F (kg)	10,62	11,26
	± kg	+ 0,16	- 2,13

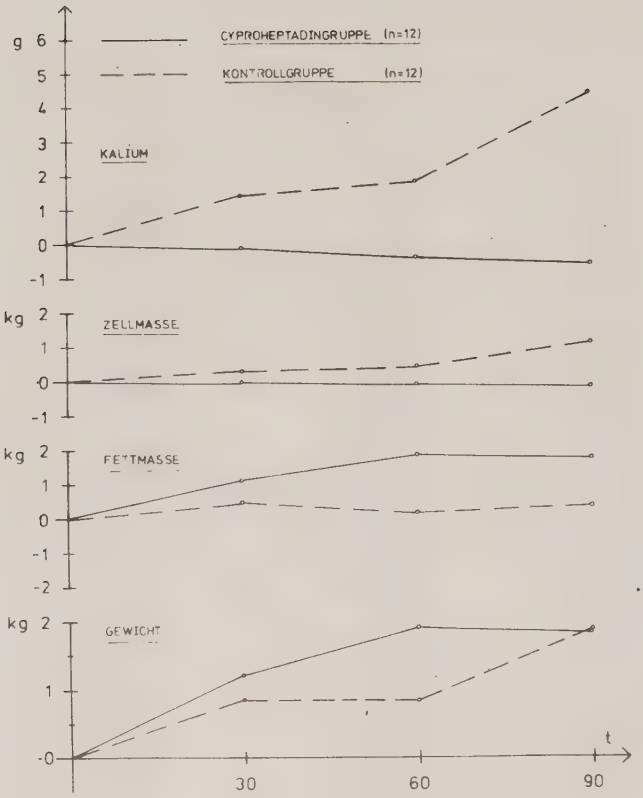


Abb. 3: Graphische Darstellung der Veränderungen bei Gewicht, Zellmasse, Fettmasse und Kalium unter der Behandlung mit Cyproheptadin.

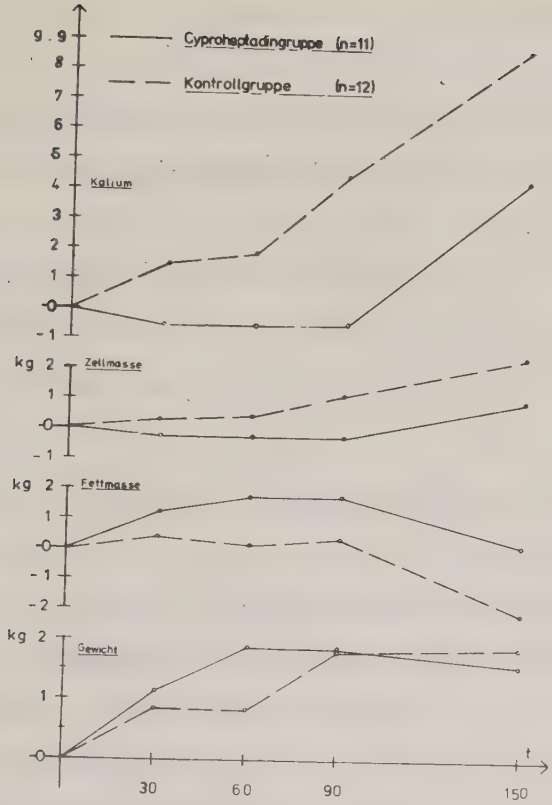


Abb. 4: Graphische Darstellung der Veränderungen bei Gewicht, Zellmasse, Fettmasse und Kalium unter der Behandlung mit Cyproheptadin, sowie 60 Tage nach Absetzen der Medikation.

Bei der Nurangruppe wurden nur die Resultate der 11 Knaben verwertet, die auch an der Spätkontrolle teilnahmen.

V. Diskussion

In zahlreichen klinischen Berichten wird die appetit- und gewichtssteigernde Wirkung von Cyproheptadin beschrieben (2, 8, 9, 12, 13, 16, 17, 18).

CHAKRABARTY und Mitarbeiter (7) stellten nach Implantation von Elektroden bei Katzen eine Stimulierung des Freßzentrums im Hypothalamus fest. Zugleich registrierten sie einen Anstieg der Freßlust.

Eine vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormon wurde nicht beobachtet (5, 15).

In klinisch-experimentellen Untersuchungen fanden MERTZ und STELZER (11) eine Steigerung der Eßlust und Gewichtszunahmen. Ihre Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus zeigten, daß kein Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion besteht. Dagegen beobachteten sie eine Senkung des Blutglucosespiegels. Dieser Effekt wird auch von anderen Autoren beschrieben (6, 8). In einer weiteren Untersuchung fanden MERTZ und KLÖPFER (10) eine Erhöhung der Gesamtlipidkonzentration. Eine Untersuchung von DRASH und Mitarbeitern (8) macht eine primäre Wirkung des Cyproheptadin auf die Zellpermeabilität für Glukose wahrscheinlich.

Unsere eigenen Beobachtungen bestätigen die vorgenannten klinischen Ergebnisse nicht in allen Punkten.

Für alle Probanden wurde vom Pflegepersonal eine Appetitzunahme während der Beobachtungszeit angegeben. Nebenwirkungen, wie starke Sedierung und Oedembildung als Zeichen starker Wasserretention wurden nicht beobachtet.

Nach den ersten dreissig Tagen zeigt die Nurangruppe einen größeren Zuwachs beim Gewicht als die Kontrolle. Dieser Effekt ist wohl auf den erhöhten Appetit zurückzuführen. Auch nach insgesamt 60-tägiger Applikation besteht noch ein Vorsprung der Nurangruppe. Nach insgesamt 90-tägiger Applikation ist jedoch beim Gewichtszuwachs kein Unterschied mehr festzustellen.

Die durchschnittlichen Zuwachsraten im Applikationszeitraum waren mit + 1,8 kg (Nurangruppe) und + 1,82 kg (Kontrollgruppe) nicht signifikant verschieden.

Auffällig dagegen ist die signifikant höhere Zuwachsrate beim Kalium der Kontrollgruppe (- 0,56 g gegenüber + 4,4 g). Da die Kaliumbilanz ein Maßstab der Zellneubildung ist, Gewicht und Kaliumbilanz der Nurangruppe aber keinen übereinstimmenden Verlauf nahmen, war es interessant, auch die Fettmasse und die Körperzellmasse zu bestimmen. Dabei wurde eine Abnahme oder

zumindest stagnierende Neubildung von Zellmasse bei der Nurangruppe bei gleichzeitigem Anwachsen der Zellmasse der Kontrollgruppe errechnet.
Auch die Körperhöhe der Probanden zeigt bei annähernd gleicher Ausgangshöhe nur etwa den halben Anstieg der Kontrolle. Gleichzeitig übertrifft der Anstieg der Fettmasse deutlich die Zuwachsrate der Kontrollgruppe.

Die Messung 60 Tage nach Absetzen des Cyproheptadin ergab einen deutlichen Anstieg des Gesamtkalium bei der Nurangruppe. Die Zuwachsraten bei Gewicht und Kalium gegenüber der Messung D waren jetzt nicht mehr signifikant verschieden. Allerdings bestand im Vergleich zur Ausgangsmessung A für die Kontrollgruppe noch immer ein Vorsprung hinsichtlich der Zuwachsraten von Kalium und Körperhöhe.
Bei beiden Gruppen wurde jetzt ein Anwachsen der Zellmasse, bei der Nurangruppe ein deutlicher Abfall der Fettmasse errechnet. Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, daß unter Cyproheptadin eine Wachstumshemmung, bzw. eine Hemmung der Zellneubildung auftritt. Die Folgen dieser Wachstumshemmung - stagnierende Kaliumaufnahme, verlangsamtes Längenwachstum - waren auch

60 Tage nach Versuchsende noch nicht voll kompensiert. Zugleich kam es zu einer Vermehrung des Depotfetts.

Zur genauen Abklärung der Stoffwechselwirkung des Cyproheptadin sind sicherlich weitere Untersuchungen notwendig. Bis dahin sollte die klinische Anwendung des Cyproheptadin mit Vorsicht erfolgen.

Eine absolute Kontraindikation für die Anwendung des Cyproheptadin ist der Minderwuchs bei Jugendlichen.

VI. Zusammenfassung

12 von 24 Kindern wurden über 30 Tage mit 4 mg/die Cyproheptadin und über weitere 60 Tage mit 8 mg/die Cyproheptadin behandelt.

Die Auswirkungen der Substanz auf Gewicht, Zellmasse und Fettmasse waren zu überprüfen. Dazu wurde das Verhalten des Gesamtkörperkaliums in einem Ganzkörperzähler gemessen.

Die mit Cyproheptadin behandelten Kinder zeigten eine signifikant geringere Kaliumzunahme gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe.

VII. Literaturverzeichnis

1. ANDERSON, E.C., HAYES, F.N. and HIEBERT, R.D.: Walk - in human counter. Nucleonics, N.Y. 16: No. 8, 106 (1958)

2. BERGEN, S.S., JR.: Appetite stimulating properties of Cyproheptadine. Amer. J. Dis. Childr. 108 : 270 (1964)

3. BURMEISTER, W.: Eine neue Methode zur Bestimmung der Körperzellmasse. Klin. Wschr. 1965, 750

4. BURMEISTER, W.: Potassium - 40 as a basis for calculation of the body cell mass. Science, 148 : 1336, 1965

5. BUTENANDT, O.: Bericht Anorexie-Kolloquium d. 13. Internat. Kongreß f. Pädiatrie, Wien, 29.8. - 4.9.1971, Bd. 12, 105

6. CASTELLAR, E., de MELO, G., SALES, R. and GONSALVES, A.: Consideratones terapeuticas sobre a acoa hipoglice-miante do cyproheptadine (Periactin), Hospital (Pio de J.) 72: 1425, 1967

7. CHAKRABARTY, A.S., PILLAI, R.V., ANAND, B.K. and SINGH, B.: Brain Res. 6, 551 (1967)

8. DRASH, A., ELLIOTT, J., LANGS, H., LAVENSTEIN, A.F. COOKE, R.E.: Clin. Pharm. a. Ther. 7, 340 (1966)

9. LAVENSTEIN, A.F., DACANAY, E.P., LASAGNA, L. and VAN METRE, T.E.: Effect of cyproheptadine on asthmatic children. J.A.M.A. 180 : 912 (1962)

10. MERTZ, D.P. und KLÖPFER, M.: Klin. Wschr. 48, 1197 (1969)

11. MERTZ, D.P. und STELZER, M.: Klin. Wschr. 47, 1189 (1969)

12. NARANJO: Antiserotonin - Antihistamine Agents in Allergic Diseases; Clinical Evaluation of Cyproheptadine. Allergie und Asthma 8 : 248 (1962)

13. NOBLE, R.E.: J.A.M.A. 209, 2054 (1969)

14. OBERHAUSEN, E., BURMEISTER, W., HUYCKE, E.J.: Das Wachstum des Kaliumbestandes im Menschen, gemessen mit dem Ganzkörperzähler. Ann. paediat. 205 : 381 (1965)

15. RUEDI, B.: Bericht Internat. Kongreß für Pädiatrie vom 29.8. - 4.9.1971, Wien, Bd. 12, 87

16. SALVATORI, A.: Min. Pediatr. 21, 465 (1969)

17. STIEL, J.N., LIDDLE, G.W. and LACY, W.W.: Metabolism 19, 192 (1970)

18. VALIENTE, S., BAHAMONTES, G. and TORO, A.: Die Wirkung von Cyproheptadin auf das Körpergewicht; Bol. Hosp. S. Juan 14: 342 - 346 (1967) deutsche Übersetzung.

Herrn Professor Dr. med. W. B u r m e i s t e r danke ich für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. rer. nat. R. K u n k e l vom Boris-Rajewski-Institut für Biophysik in Homburg für die Überlassung des Rechenprogramms und die technische Überwachung der Elektronik.

Mein Dank gilt auch Colonel F. H. A l l e n vom 2. General Hospital der amerikanischen Armee in Landstuhl/Pfalz, der uns die Benutzung des Ganzkörperzählers seiner Abteilung erlaubte.

Lebenslauf

Am 14. März 1943 wurde ich als Sohn des Bäckermeisters Ernst Schmitt in Homburg/Saar geboren.

Vom Herbst 1949 bis Herbst 1953 besuchte ich die evangelische Volksschule "Hohenburgschule" in Homburg. 1953 wechselte ich zum Staatlichen Knabenrealgymnasium Homburg. Am 21. März 1963 legte ich die Reifeprüfung am Staatlichen Wirtschaftsgymnasium in Saarbrücken ab. Im gleichen Jahr begann ich mein Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. 1968 bestand ich das Physikum, 1971 das Staatsexamen. Seither bin ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Universitätsklinik, der I. Med. Klinik im LKH Homburg, sowie im Institut für Biophysik (Boris-Rajewski-Institut) der Universität des Saarlandes in Homburg tätig.